LE DOSSIER
Boucle fermée et monitoring glycémique

Où en est-on de la boucle fermée ?

RÉSUMÉ : Le cumul des progrès réalisés sur les pompes à insuline, la mesure continue du glucose et les algorithmes de gestion de la perfusion d'insuline selon la mesure glycémique a permis de mener des essais cliniques d'insulinothérapie en boucle fermée de plus en plus nombreux, qui commencent à quitter le milieu hospitalier. La difficulté pour atteindre une normalisation glycémique permanente est due aux retards d'action de l'insuline liés à la perfusion sous-cutanée et d'estimation de la glycémie à partir de la mesure du glucose interstitiel. Ces retards qui altèrent la réactivité du système imposent le développement d'algorithmes complexes visant à les compenser et conduisent à envisager des pistes complémentaires. Les derniers modèles de pancréas artificiel portable utilisant des algorithmes selon un modèle prédictif permettent d'assurer une efficacité et une sécurité suffisantes pour entrevoir une prochaine utilisation à la maison, en période nocturne dans un premier temps.

→ **E. RENARD**
Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition, CHU et Université de Montpellier et CIC INSERM 1001, MONTPELLIER.

La recherche du maintien de la glycémie dans un intervalle proche de la normalité est aujourd'hui l'objectif déclaré de l'insulinothérapie, en particulier dans le diabète de type 1, tant pour prévenir le développement ou l'aggravation des complications de l'hyperglycémie chronique que pour assurer la sécurité au quotidien face au risque hypoglycémique. Un objectif additionnel est d'atteindre ce niveau strict de contrôle glycémique avec le moins de contraintes possibles, notamment en libérant autant que faire se peut le malade de la gestion permanente de sa thérapeutique. La mise au point du pancréas artificiel hospitalier dans les années 1970 a démontré la faisabilité du concept en termes d'efficacité et de sécurité. L'évolution vers un système miniaturisé ambulatoire présentant les mêmes performances est restée jusqu'à récemment un vœu pieux. Ce retard de concrétisation tient aux contraintes technologiques, mais également réglementaires imposées à un tel système pour qu'il soit acceptable tant par le malade que par la société. La période actuelle voit enfin arriver à maturation des dispositifs capables d'assurer une insulinothérapie en boucle fermée et compatibles avec une diffusion en routine dans un très proche avenir [1].

Le point sur les développements technologiques

Trois éléments clés ont été identifiés depuis longtemps comme nécessaires à une insulinothérapie en boucle fermée :
– un dispositif de perfusion d'insuline,
– un système de mesure continue de la glycémie,
– et un module de contrôle capable de commander la quantité nécessaire et suffisante d'insuline à perfuser à chaque instant pour établir et maintenir la glycémie dans une zone de sécurité.

Le tout doit être utilisable en ambulatoire, et donc compatible avec une activité sociale habituelle, et de façon prolongée.

Les pompes à insuline sont la composante qui a le plus progressé, en partie parce qu'elles apportent en elles-mêmes

un moyen d'insulinothérapie plus performant, plus sûr et plus confortable, même si leur utilisation requiert une autosurveillance glycémique capillaire multiquotidienne. Leurs caractéristiques actuelles allient une bonne fiabilité mécanique et électronique, une maniabilité aisée, une source d'alimentation simple et durable, une capacité de stockage d'insuline suffisante, des cathéters de perfusion assez bien tolérés à canule déconnectable. La disponibilité des analogues de l'insuline d'action rapide a renforcé leurs performances en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. Qui plus est, leur capacité à être commandée sur un mode sans fil et à distance les rend accessibles à un module de contrôle intervenant sur le même mode. Même si d'autres options existent pour la perfusion continue d'insuline, les pompes actuelles prises en charge par l'assurance-maladie pour le traitement du diabète constituent une base solide pour leur intégration dans un modèle fonctionnant en boucle fermée. La seule limite qui les caractérise est le recours à la perfusion sous-cutanée qui constitue un défi pour le système de contrôle en raison de l'inertie qui en résulte dans l'action de l'insuline, avec les inévitables délais entre la commande et l'action ou l'arrêt de celle-ci [2].

La mesure continue de la glycémie reste l'élément faible du système, malgré le développement au cours des dix dernières années de capteurs de glucose de plus en plus performants. Parmi les nombreuses options théoriques possibles, ce sont les capteurs de glucose enzymatiques (qui utilisent la glucose-oxydase) à type d'aiguilles implantables dans le tissu sous-cutané qui ont connu un véritable essor. Ces dispositifs permettent une estimation du niveau glycémique en continu pendant 6 à 12 jours sur la base d'un étalonnage sur la glycémie capillaire de la mesure du glucose interstitiel qu'ils réalisent. Leur principe de fonctionnement contient en lui-même les limites de l'information fournie à un module de contrôle. La première est liée au délai entre le niveau de glucose du liquide interstitiel et la glycémie, qui connaît en particulier des variations en cas d'apport de glucose exogène ou de consommation accrue de glucose par l'organisme [3]. La seconde est celle de la stabilité de mesure au site d'implantation, la présence du capteur dans le tissu sous-cutané entraînant des réactions locales d'intensité variable selon la biocompatibilité du capteur, qui peuvent s'opposer à une libre diffusion du glucose et de l'oxygène vers les électrodes. Le traitement du signal du capteur occupe dès lors une place importante pour fiabiliser le calcul de la dose d'insuline à perfuser [4]. L'absence de couverture financière du coût des capteurs, à l'heure actuelle, est un frein supplémentaire pour leur utilisation dans un modèle de boucle fermée.

Les algorithmes du module de contrôle permettant d'établir une boucle fermée sont aujourd'hui considérés comme des dispositifs médicaux par eux-mêmes. C'est pour une large part leur développement au cours de ces dernières années qui a permis les nombreux essais cliniques d'insulinothérapie en boucle fermée. Les travaux réalisés dans les années 1970 pour la mise au point du pancréas artificiel hospitalier se sont avérés peu applicables à des dispositifs qui n'utilisent pas une mesure du glucose et une perfusion d'insuline au niveau vasculaire. Les algorithmes utilisés étaient alors conçus sur le principe du rétrocontrôle selon le mode d'une perfusion d'insuline proportionnelle à l'écart entre la glycémie à chaque instant et la cible visée et dérivée de la variation de la glycémie sur de courts intervalles de temps (algorithmes dits "PD") [5]. Ce principe fonctionne en cas de système à faible inertie, mais perd de ses performances en cas de délais concernant tant la cinétique d'action de l'insuline que la mesure des variations de la glycémie [6]. L'ajout d'une composante intégrale prenant en compte le délai pour normaliser la glycémie (algorithmes dits "PID") ne suffit pas à contrecarrer l'inertie d'un système reposant sur la mesure du glucose interstitiel et la perfusion sous-cutanée d'insuline. Il en résulte des hyperglycémies postprandiales précoces et des hypoglycémies secondaires, l'insuline tardant à être délivrée lors de la montée glycémique postprandiale et étant délivrée par excès quand s'amorce la baisse glycémique [7]. La pratique de bolus manuels avant les repas, créant de fait une boucle semi-fermée, est alors la seule solution pour synchroniser la montée glycémique et l'action de l'insuline [8].

A partir de ce constat, l'idée de modéliser la relation entre la perfusion d'insuline et les mouvements glycémiques a fait son chemin, en s'appuyant sur des modèles physiologiques de cette relation prenant en compte les flux de glucose entrant dans la circulation et en sortant selon le niveau d'insulinémie [9]. Les algorithmes ainsi fondés sur un modèle prédictif (MPC, pour *model predictive control*) élaborés et utilisés au cours de ces dernières années lors d'essais cliniques ont permis d'entrevoir la faisabilité d'un pancréas artificiel ambulatoire autonome sûr et efficace. Tout récemment, l'addition d'un module de supervision à ces algorithmes réalisant un système de contrôle dit "multicouche" a encore accru la sécurité de ces algorithmes en priorisant la prévention du risque d'hypoglycémie [10]. L'évaluation des algorithmes avant leur expérimentation clinique sur des simulateurs *in silico*, validés comme remplaçant l'utilité de l'expérimentation animale, a beaucoup concouru à accélérer leur élaboration [11].

Au-delà de ces trois éléments clés, la création de plateformes de communication capables de recevoir l'information sur la mesure du glucose, de gérer l'algorithme de calcul et de commander la perfusion d'insuline, mais aussi d'être suivies à distance, est apparue indispensable pour permettre l'utilisation d'un pancréas artificiel sur le mode ambulatoire, en dehors des murs hospitaliers. L'ordinateur portable gérant l'algorithme relié au capteur de glucose et à la pompe à insuline par

Le dossier
Boucle fermée et monitoring glycémique

Fig. 1 : Plateforme de communication entre la mesure continue du glucose et la pompe à insuline, gérant l'algorithme de contrôle pour une insulinothérapie en boucle fermée ambulatoire.

des câbles de connexion, le tout sous l'œil de l'investigateur, ne pouvait pas répondre au cahier des charges. Le développement des smartphones est venu à la rencontre de la question posée. La première plateforme construite sur la base d'un smartphone a été développée cette année par l'Université de Virginie (***fig. 1***), assurant une communication sans fil avec un capteur de glucose et une pompe à insuline et gérant l'algorithme [12]. Elle est interactive, car elle permet par écran tactile l'entrée par le malade de données concernant ses prises alimentaires et son activité physique, et affiche en continu le niveau glycémique, la quantité d'insuline perfusée et les risques prédits d'hyper- ou d'hypoglycémies. Equipée d'une clé 3G, elle permet par un module créé à Montpellier de suivre à distance, via un serveur auquel elle envoie l'information, le niveau glycémique et la perfusion d'insuline ainsi que le bon fonctionnement des connexions. D'autres modèles du même type sont en gestation.

L'expérience clinique actuelle

Initiée à Montpellier en 2001 au moyen d'un système complètement implanté [13], l'expérience de l'insulinothérapie en boucle fermée a connu un développement important au cours de ces cinq dernières années au moyen de pompes et de capteurs de glucose utilisant la voie sous-cutanée et commercialisés. Réalisée en centre d'investigation clinique, elle a connu ces premiers pas en dehors de l'hôpital tout récemment en France, en Italie, en Israël, puis aux Etats-Unis par l'autorisation de la FDA acquise sur présentation des essais franco-italiens.

La constante positive des résultats obtenus est la réduction considérable des hypoglycémies nocturnes lors de l'insulinothérapie en boucle fermée par rapport à la gestion habituelle par les malades de leur pompe à insuline sur les données des glycémies capillaires [14-16]. Cette amélioration du contrôle a été obtenue même lorsque les malades avaient fait de l'exercice physique au cours de l'après-midi, ou consommé un dîner copieux ou alcoolisé. La sécurité a été soulignée par l'absence de déviations glycémiques dangereuses lorsqu'est survenue une panne d'un élément du système de façon fortuite. Des essais à venir vont comprendre des mauvaises utilisations volontaires du système pour tester la sécurité des algorithmes. L'objectif prioritaire est de faire reconnaître l'utilité de la boucle fermée pour l'insulinothérapie nocturne. Les essais pilotes réalisés récemment en période nocturne en dehors de l'hôpital ont retrouvé la sécurité de l'insulinothérapie dirigée par un algorithme.

Une autre constante, moins positive, est la difficulté à maîtriser les excursions glycémiques postprandiales. Lors de l'utilisation des algorithmes MPC, l'annonce de la prise alimentaire, et plus précisément de son contenu glucidique, avant le repas vise à anticiper l'adaptation nécessaire de la perfusion d'insuline pour maîtriser l'ascension glycémique attendue. La difficulté est de trouver le dosage entre un algorithme trop ou pas assez agressif pour affronter la montée glycémique. C'est pour aider à régler cette question que de nombreuses pistes sont en cours d'exploration : analogues de l'insuline d'action plus rapide, association d'insuline et d'amyline, combinaison de la perfusion d'insuline et de glucagon [17], utilité de la voie d'administration intrapéritonéale, algorithmes différents fondés sur le raisonnement médical [18], *smart sensors* plus rapides que les capteurs actuels.

La maîtrise du contrôle glycémique en boucle fermée lors de la pratique d'une activité physique est un autre défi encore peu évalué. La prévention de l'hypoglycémie induite peut bénéficier d'un module de sécurité dit "de supervision" ajouté aux algorithmes MPC, ou encore de la combinaison de la perfusion de glucagon à celle de l'insuline. Le niveau d'intensité de l'exercice et son effet attendu au niveau individuel sur la glycémie selon la glycémie de départ et l'insulinémie en cours d'exercice demeurent des variables mal appréciées. Le rôle de capteurs de fréquence cardiaque et/ou respiratoire, d'accéléromètres, est envisagé pour contribuer à affiner les déterminants de la perfusion d'insuline.

Les conditions d'utilisation de l'insulinothérapie en boucle fermée en dehors de période nocturne nécessiteront encore beaucoup de travail expérimental pour être validées. Le nombre croissant d'équipes qui contribuent à cette recherche à travers la planète est un signe encourageant pour apporter des réponses à ces nombreuses questions. Le concept d'une insulinothérapie ambulatoire en boucle fermée n'est en tout cas plus de l'ordre du rêve, mais de la réalité (***fig. 2***), de moins en moins confidentielle.

Fig. 2 : Premier essai chez un malade diabétique d'un pancréas artificiel autonome, ambulatoire, portable.

Bibliographie

1. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas : past, present, future. *Diabetes*, 2011 ; 60 : 2 672-2 682.
2. Renard E. Insulin delivery route for the artificial pancreas : subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous ? Pros and cons. *J Diabetes Sci Technol*, 2008 ; 2 : 735-738.
3. Kulcu E, Tamada JA, Reach G *et al.* Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care*, 2003 ; 26 : 2 405-2 409.
4. Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C. Enhanced accuracy of continuous glucose monitoring by online extended Kalman filtering. *Diabetes Technol Ther*, 2010 ; 12 : 353-363.
5. Albisser AM, Leibel BS, Ewart TG *et al.* An artificial endocrine pancreas. *Diabetes*, 1974 ; 23 : 389-396.
6. Hovorka R. Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med*, 2005 ; 23 : 1-12.
7. Steil GM, Rebrin K, Darwin C *et al.* Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes*, 2006 ; 55 : 3 344-3 350.
8. Weinzimer SA, Steil GM, Swan KL *et al.* Fully automated closed-loop insulin delivery versus semi-automated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care*, 2008 ; 31 : 934-939.
9. Dalla Man C, Rizza RA, Cobelli C. Meal simulation model of the glucose insulin system. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2007 ; 54 : 1 740-1 749.
10. Breton M, Farret A, Bruttomesso D *et al.* The International Artificial Pancreas (iAP) Study Group. Fully-integrated artificial pancreas in type 1 diabetes : modular closed-loop glucose control maintains near-normoglycemia. *Diabetes*, 11 june 2012, 10.2337/db11-1445.
11. Kovatchev BP, Breton MD, Dalla Man C *et al.* In silico preclinical trials : a proof of concept in closed-loop control of Type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2009 ; 3 : 44-55.
12. Renard E, Cobelli C, Kovatchev BP *et al.* Feasibility of automated ambulatory blood glucose control in Type 1 diabetes using a wearable artificial pancreas. *Diabetes*, 2012, 61 (Suppl. 1) : A231 (909-P).
13. Renard E. Implantable closed loop glucose-sensing and insulin delivery : the future for insulin pump therapy. *Curr Opin Pharmacol*, 2002 ; 2 : 708-716.
14. Hovorka R, Allen JM, Elleri D *et al.* Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes : a phase 2 randomised crossover trial. *The Lancet*, 2010 ; 375 : 743-751.
15. Kovatchev B, Cobelli C, Renard E *et al.* Multinational study of subcutaneous model-predictive closed-loop control in type 1 diabetes mellitus : summary of the results. *J Diabetes Sci Technol*, 2010 ; 4 : 1 374-1 381.
16. Hovorka R, Kumareswaran K, Harris J *et al.* Overnight closed loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes : crossover randomised controlled studies. *BMJ*, 2011 ; 342 : d1855.
17. El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM *et al.* A bihormonal closed-loop artificial pancreas for Type 1 diabetes. *Science Transl Med*, 2010 ; 2 : 27ra27.
18. Atlas E, Nimri R, Miller S *et al.* MDlogic artificial pancreas system : a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 1 072-1 076.

L'auteur déclare, pour les données concernant cet article (fourniture de matériel), avoir bénéficié de soutiens à la recherche des laboratoires Insulet et Dexcom.